



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Trabajo Académico

Alteraciones hematológicas y estadios de severidad en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023

Para optar el Título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autor: Terrazos Briceño, Ronald Antonio


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9992-2473>

Asesor: Dr. Rosales Rimache, Jaime Alonso

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332>

Lima – Perú

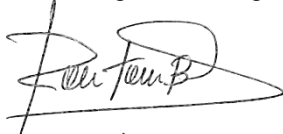
2025

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo,..... RONALD ANTONIO TERRAZOS BRICEÑO.....
 egresado de la Facultad deCiencias de la Salud... y Escuela Académica
 Profesional deTecnología Médica..... de la Universidad privada Norbert
 Wiener declaro que el trabajo académico “.....ALTERACIONES
 HEMATOLÓGICAS Y ESTADIOS DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON
 TUBERCULOSIS ATENDIDOS EN EL CENTRO MATERNO INFANTIL RÍMAC,
 2022-2023.....” Asesorado por el docente: Dr. Jaime
 Alonso Rosales RimacheDNI ...41111704...ORCID...0000-0002-1665-
 2332.. tiene un índice de similitud de ...20 (VEINTE) % con código _
 trn:oid:::14912:451464068_verificable en el reporte de originalidad del software
 Turnitin.

Así mismo:

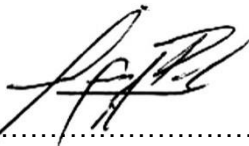
1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1

Lic. Ronald Antonio Terrazos Briceño

DNI:07421809.....



.....
 Firma

Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache

DNI:41111704.....

Lima, ..09... de...Noviembre..... de.....2024.....

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmitida por el aire causada por la bacteria de género y especie *Mycobacterium tuberculosis* (1). Aunque es principalmente un patógeno pulmonar, *M. tuberculosis* puede causar enfermedades en casi cualquier parte del cuerpo (2). La infección por *M. tuberculosis* puede evolucionar desde la contención en el huésped, en el que las bacterias se aíslan dentro de granulomas (TB latente), hasta un estado contagioso, en el que el paciente mostrará síntomas que pueden incluir tos, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Por otro lado, es importante saber que sólo la TB pulmonar activa es contagiosa (3). De acuerdo con reportes de la Organización Mundial de la Salud, al año 2022, se registraron 10.6 millones de casos, y 1.3 millones de muertes por TB a nivel mundial, de las cuales 167 mil estuvieron infectadas con VIH. La TB se considera la enfermedad con mayor mortalidad, sólo después de la COVID-19 (4). En Latinoamérica al año 2022, se registraron 325 mil casos de TB con un incremento de 4% respecto al 2021, y la mortalidad alcanzó los 35 mil casos (5). En Perú durante el periodo 2017-2022, los casos reportados de TB oscilaron entre 11464 y 34197 casos confirmados, encontrándose la mayor incidencia en los distritos de Lima Centro, con cifras que oscilaron entre 76.2 y 264.66 casos por cada 100 mil habitantes (6). Otro aspecto preocupante de la TB en Perú, es la alta tasa de multidrogo resistencia (TB MDR) con cifras que llegan al 44.02% (7).

Un aspecto preocupante que se ha evidenciado en ensayos clínicos es el fracaso de tratamiento contra la TB, el cual se expresa en la progresión de la enfermedad, conduciendo a diferentes estadios de severidad (8). Si bien la progresión de la TB se evalúa mediante la aparición de manifestaciones clínicas focalizadas y sistémicas (9), e incluso a través de algunos scores que han sido desarrollados en los últimos años (10), aun es un reto lidiar con la alta variabilidad en los síntomas y signos de la TB representa un desafío tanto en su diagnóstico como en su tratamiento (9). La TB también afecta el sistema hematopoyético, involucrando tanto las células mieloides como las linfoides y los componentes plasmáticos (11). Se ha publicado diferentes investigaciones con presencia de anomalías hematológicas relacionadas con la TB, y estos cambios en la sangre pueden funcionar como marcadores para el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento (12-

14). Sin embargo, se conoce poco sobre la prevalencia de estas anomalías hematológicas comunes y los efectos secundarios severos del tratamiento antituberculoso en el perfil sanguíneo. Estudios indican que las anomalías hematológicas y bioquímicas son frecuentes en pacientes con TB pulmonar (15, 16). Entre las anomalías hematológicas reportadas en pacientes con TB se encuentran la leucocitosis, monocitosis, linfocitosis, trombocitosis, linfopenia y anemia (17). Estos cambios en la sangre pueden servir como indicadores importantes para la detección y eliminación continua de bacilos acidorresistentes, ya que se asocian con la incapacidad de estos indicadores para normalizarse. Además, estos cambios están correlacionados con la gravedad de los hallazgos clínicos de la TB pulmonar (18).

La patogénesis compleja de los factores que influyen en la TB no está completamente definida. Se sabe que la activación del sistema inmunológico provoca la inflamación sistémica observada en esta enfermedad (19). Un aumento en la proteína C reactiva se debe a una mayor síntesis hepática de proteínas de fase aguda y un incremento en la VSG después del proceso inflamatorio, lo que convierte a estos parámetros en herramientas útiles para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes (20). El cuerpo desarrolla una respuesta inmune compleja y multifacética contra la TB, priorizando las defensas del organismo (21). Es importante explorar más sobre el mecanismo de daño producido por la TB sobre el sistema hematopoyético, ya que esto podría ayudar con el diseño e implementación de tratamientos efectivos para la estadios avanzados o severos de la enfermedad, y reducir también los eventos adversos que se desprenden de ella.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Los estadios de severidad estarán asociados con las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis?
- ¿Cuáles son los tipos de alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Evaluar la asociación entre los estadios de severidad con alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis
- Identificar los tipos de alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Justificación teórica

La TB afecta principalmente a los pulmones, pero puede tener manifestaciones sistémicas que incluyen alteraciones hematológicas, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad. Las alteraciones del sistema hematológico pueden influir en la respuesta inmunitaria del huésped y, por ende, en el curso de la TB. Los pacientes con TB pueden presentar diversas alteraciones hematológicas, como anemia, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia; sin embargo, el Perú tiene una gran variabilidad clínica y de tipos de TB que consideramos que este estudio permitirá una mejor comprensión de la relación entre los estadios de severidad de la TB pulmonar y las alteraciones hematológicas, proporcionando evidencia clave para mejorar el tratamiento y manejo de estos pacientes, y reduciendo así la morbilidad asociada con la enfermedad.

1.4.2. Justificación metodológica

Diseñamos un estudio observacional de corte transversal retrospectivo que permitirá obtener resultados confiables y válidos, dado que el diagnóstico de TB es confirmado por métodos de laboratorio. Estamos incluyendo variables importantes que podrían explicar la ocurrencia de alteraciones hematológicas en personas con TB, y esto es fundamental para identificar, prevenir y controlar riesgos asociados a dicho desenlace. Además, emplearemos análisis estadístico multivariado para obtener medidas de asociación no sesgadas por la confusión. Consideramos que nuestros hallazgos serán fundamentales para generar futuras hipótesis de investigación que podrán ser estudiadas con diseños de mejor consistencia.

1.4.3. Justificación práctica

Este estudio se justifica por que genera la necesidad de que el personal médico anticipe y monitoree más de cerca a aquellos pacientes en riesgo de estadios severos de TB pulmonar, realizando pruebas sencillas como el hemograma. Este aspecto es relevante para formular ajustes en el tratamiento antituberculoso y la implementación de intervenciones personalizadas según sea el caso de cada paciente. Los resultados también pueden servir para orientar con la implementación de medidas preventivas y terapias complementarias que reduzcan las complicaciones hematológicas. En resumen, nuestro estudio es importante ya que sus resultados pueden traducirse en beneficios directos e inmediatos para la atención clínica de los pacientes con TB.

1.5. Delimitación de la investigación

1.5.1. Temporal

El estudio se ejecutará durante el periodo 2022-2023

1.5.2. Espacial

Se obtendrá información del programa de vigilancia de TB a cargo del Centro Materno Infantil Rímac

1.5.3. Recursos

El investigador principal realizará la revisión de historias clínicas y reportes de laboratorio del periodo indicado. Siendo un estudio retrospectivo, sólo se gestionará el apoyo del personal de laboratorio para descargar las bases de datos del sistema LISM del analizador hematológico.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Internacionales

Gebreweld A., et al (2024) evaluaron los cambios inmunohematológicos y bioquímicos en pacientes con TB en el Hospital Integral Especializado de Dessie, Etiopía. Diseñaron un estudio transversal e incluyeron 164 pacientes recién diagnosticados con TB y 80 controles sanos. Los hombres con TB presentaron WBC, neutrófilos, linfocitos, plaquetas y una inflamación inmune sistémica significativamente más altos en comparación con los controles masculinos sanos. Las mujeres con TB tuvieron un recuento medio de plaquetas significativamente mayor que el grupo de control femenino. Los recuentos medios de hematíes, Hb, Hto y VPM fueron significativamente más bajos en pacientes con TB que en los controles sanos, tanto en hombres ($p < 0,001$) como en mujeres ($p = 0,022, 0,015$ y $0,001$, respectivamente). Los pacientes con TB desarrollaron anemia (23,8%), anomalías de los leucocitos (29,3%), trombocitosis (11,6%) y trombocitopenia (9,8%). Concluyeron que los pacientes con TB mostraron alteraciones significativas en varios perfiles hematológicos (22).

Farhadian, M., et al (2024) evaluaron parámetros hematológicos en pacientes con TB recién diagnosticada, mediante búsquedas en la base de datos PubMed hasta abril de 2023, se identificaron quince artículos relevantes que incluían a 3354 pacientes. El metanálisis reveló valores medios combinados bajos de Hb de 11,679 g/dL y un aumento de la VSG combinada de 63,569 mm/h entre los pacientes recién diagnosticados. La prevalencia combinada de anemia, leucocitosis, trombocitosis y linfopenia fue del 61,6 %, 45,9 %, 31,9 % y 23,1 %, respectivamente, entre los pacientes con TB. También mostraron que los valores de hematíes y Hb en pacientes con TB eran significativamente más bajos que en los controles sanos ($p < 0,05$). Concluyeron que conocer estas anomalías sanguíneas comunes, como la VSG elevada, la leucocitosis y la anemia, en pacientes recién diagnosticados con TB ayuda a los médicos a realizar un diagnóstico temprano y a manejar mejor la enfermedad (23).

Sanogo, F., et al (2023) estudiaron los perfiles hematológicos de pacientes con TB e infecciones por micobacterias no tuberculosas (NTM) en Bamako, Malí. Diseñaron un

estudio transversal con participantes diagnosticados con TB y NTM. A cada participante se le recolectaron muestras de sangre y esputo para analizar los parámetros hematológicos. Para diferenciar *Mycobacterium* TB de NTM, emplearon BACTEC MGIT 960 y RT-PCR. De los 90 pacientes inscritos, se observó una disminución en los niveles de Hb y Hto en ambos grupos ($p = 0,05$). Los basófilos ($p = 0,01$) y los valores medios de plaquetas ($p = 0,04$) fueron significativamente mayores en pacientes con TB que en aquellos con infecciones por NTM. Además, los eosinófilos fueron significativamente menores en los pacientes con TB en comparación con los de NTM ($p = 0,03$). Concluyeron que existen diferencias significativas en los niveles de basófilos, plaquetas y eosinófilos entre pacientes con TB y NTM (24).

Sun, T., et al (2023) estudiaron los datos de población de células leucocitarias (CPD) como herramienta de discriminación entre TB activa y cáncer de pulmón (LC). Recolectaron muestras de sangre de 84 pacientes con TB activa, 109 con LC y 95 voluntarios sanos. 23 parámetros de CPD fueron significativamente mayores en pacientes con TB activa comparados con los de LC. 13 parámetros de CPD fueron significativamente menores en TB activa que en LC. Nueve parámetros de CPD mostraron AUC superiores a 0,91. Los parámetros de conductancia media de neutrófilos (NMC), linfocitos (LMC) y monocitos (MMC) tuvieron AUC de 0,983, 0,930 y 0,996, respectivamente. En contraste, los recuentos de glóbulos blancos y sus diferenciaciones convencionales (WBC, NE%, LY%, MO%) tuvieron AUC inferiores (0,641, 0,757, 0,659, 0,733). Concluyeron que tres parámetros de CPD (NMC, LMC y MMC) mostraron AUC superiores y, combinados, lograron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,1% (25).

Batool, Y., et al (2022) identificaron manifestaciones hematológicas en pacientes recién diagnosticados con TB pulmonar en un diseño transversal retrospectivo en 500 pacientes con TB pulmonar. La edad media de los pacientes fue de $34,36 \pm 6,41$ años con una relación hombre de 2,52:1. La frecuencia de anemia fue del 82,6% ($n=413$), leucocitosis del 46,2% ($n=231$) y leucopenia del 20,4% ($n=102$). La trombocitosis se detectó en el 26,2% ($n=131$) de los pacientes. El 99% ($n=495$) presentó una VSG elevada. La trombocitosis fue más común en hombres ($p=0,008$). Concluyeron que la anemia y la alta

VSG fueron frecuentes en pacientes con TB pulmonar recién diagnosticada, siendo la trombocitosis más prevalente en hombres (26).

Sulochana, S., et al (2022) estudiaron la importancia clínica de la tasa de sedimentación de eritrocitos en la TB, en un diseño transversal, y evaluaron 328 pacientes con esputo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Los pacientes se clasificaron en cuatro subgrupos según la recomendación del sistema de clasificación RNTCP: AFB – 3+, AFB – 2+, AFB – 1+ y escasos. La VSG se midió utilizando un método de Westergren modificado en muestras de sangre total con EDTA. De los 328 pacientes, 252 eran hombres y 72 mujeres, con edades entre 14 y 80 años. La VSG se elevó en pacientes con mayor grado de positividad en el esputo (3+). Los valores medios de VSG fueron: escasos (35,5), 1+ (27,5), 2+ (30,2) y 3+ (42,4). Concluyeron que la TB activa se asocia con valores de VSG muy altos (≥ 100 mm/h) y estos valores son marcadamente elevados en todos los grados de esputo positivo para BAAR (27).

Wikanningtyas, T., et al (2020) estudiaron los parámetros hematológicos en pacientes con TB pulmonar basados en el examen microscópico del esputo, en un diseño transversal, y evaluaron pacientes diagnosticados con TB. Encontraron diferencias significativas en los parámetros hematológicos, como leucocitos, eritrocitos, trombocitos y tasas de sedimentación de eritrocitos, entre pacientes con bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) positivo (+) y negativo (-). Concluyeron que las alteraciones en los resultados hematológicos en pacientes con TB pulmonar pueden utilizarse como parámetros diagnósticos, pronósticos y para evaluar la respuesta al tratamiento (28).

Al-Anbaki, A. (2019) evaluaron algunos parámetros bioquímicos y hematológicos en pacientes con TB pulmonar en un diseño transversal, incluyendo a 60 hombres de 25 a 55 años, divididos en 30 con TB y 30 sanos como grupo control. Se evaluaron parámetros como peso corporal, albúmina, proteína total, AST, ALT, urea, creatinina, VSG, Hb y recuento de leucocitos, así como los niveles de Zn mediante un ELISA. Los pacientes con TB mostraron una disminución significativa en peso corporal, albúmina, proteína total, ALT, Hb, niveles de Zn, urea y creatinina, en comparación con los controles sanos ($p < 0,05$). Sin embargo, la AST no presentó una disminución significativa. El análisis hematológico reveló aumentos significativos en la VSG y el recuento de leucocitos en los pacientes con TB. Concluyeron que la TB afecta negativamente el hígado y los riñones,

disminuyendo la producción de proteínas y enzimas hepáticas, y alterando los parámetros hematológicos en los pacientes (29).

2.1.2. Nacionales

Reátegui A. (2018) evaluaron la relación entre tipos de anemia y TB que presentan los pacientes tratados en el hospital nacional dos de mayo diciembre 2017, en un diseño transversal donde analizaron 50 historias clínicas de pacientes con anemia asociada a TB. La anemia severa fue la más común (56%), seguida por la moderada (36%) y la leve (8%). Se encontró anemia carencial en el 58% y anemia por enfermedad crónica en el 42%. La anemia ferropénica fue la más frecuente (48%), seguida por la megaloblástica (10%). Los pacientes presentaron TB pulmonar (90%) y extrapulmonar (10%). Concluyeron que Existe una relación significativa entre los tipos de anemia y la TB. La anemia por deficiencia de hierro y por enfermedad crónica se asocian con una mayor infectividad de TB, especialmente en casos con baciloscopía positiva (BK 3+) (30).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que se transmite por el aire y es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. La forma más común es la TB pulmonar, aunque la infección puede extenderse a otras partes del cuerpo y causar TB extrapulmonar (1). Aproximadamente una cuarta parte de la población mundial está infectada con TB, afectando a personas de todas las edades y en todos los países (4). La mayoría de las infecciones son asintomáticas y no contagiosas (TB latente), con un riesgo de alrededor del 10% de desarrollar la enfermedad activa a lo largo de la vida. En 2019, se estima que 10 millones de personas (entre 8,9 y 11,0 millones) contrajeron TB, incluyendo 1,2 millones de niños. De estos casos, el 8,2% estaban coinfectados con VIH, y 1,4 millones de personas fallecieron, de las cuales 208.000 tenían VIH. Sin embargo, las tasas de incidencia de TB han estado disminuyendo, con una reducción estimada del 2% por año desde 2015 (4, 5).

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* ocurre tras inhalar bacilos vivos, que se dispersan en el aire cuando una persona con TB pulmonar tose, estornuda o escupe. Los

bacilos son inicialmente capturados y fagocitados por los macrófagos en los alvéolos. Aunque la mayoría de los *M. tuberculosis* son inhibidos o eliminados de esta manera, algunos logran evadir este proceso. Las células presentadoras de antígenos provocan una respuesta celular mediada por células T, lo que permite que una prueba cutánea de tuberculina (PPD) o una prueba de ensayo de liberación de interferón- γ (IGRA) resulten positivas entre 2 y 8 semanas después de la infección inicial (31).

La capacidad de la TB para persistir en el huésped a pesar de la respuesta inmune es una característica distintiva de la enfermedad. Esto da lugar a la formación de granulomas, que son agrupaciones de células mieloides infectadas y no infectadas, rodeadas por una capa de linfocitos. Aunque los granulomas impiden la diseminación de la infección a otras partes del cuerpo, también permiten que las bacterias se mantengan en el organismo a largo plazo (19).

Se considera que la interacción entre la respuesta inmune y la capacidad de *M. tuberculosis* para evadir dicha respuesta forma un espectro de enfermedades que va desde la infección latente hasta la enfermedad activa o fulminante. Aunque el riesgo de desarrollar una enfermedad activa a lo largo de la vida es del 5 al 10%, este riesgo se incrementa significativamente en ciertas poblaciones. Por ejemplo, en personas con VIH, el riesgo aumenta al 10% cada año (20).

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo aeróbico, débilmente grampositivo, con una pared celular gruesa que contiene ácido micólico, lo que lo hace resistente al ácido. Los métodos típicos de tinción acidorresistente para microscopía incluyen la auramina fluorescente y la tinción de Ziehl-Neelsen. Si se sospecha de TB pulmonar (PTB), se deben enviar tres muestras de esputo para detectar bacilos acidorresistentes (BAAR; frotis positivo) y realizar un cultivo posterior (32). Es necesario hacer una radiografía de tórax y, a menudo, se considera una tomografía computarizada (TC). Si no hay tos productiva, el esputo inducido puede ser útil. El estándar de oro para el diagnóstico es un cultivo positivo de *M. tuberculosis*. La obtención de muestras para cultivo es crucial para excluir la TB resistente a los medicamentos y no debe subestimarse (33).

La TB pulmonar es la forma más común de TB activa. Los pacientes suelen presentar una combinación de síntomas que incluyen tos crónica con esputo, a veces con sangre,

pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y fatiga general. Las muestras de esputo que resultan positivas en la baciloscopia se asocian con una mayor infectividad, por lo que se requiere que los pacientes se aislen al inicio del tratamiento hasta que una muestra de esputo resulte negativa en la baciloscopia. Además, todos los contactos cercanos deben ser examinados (9).

Las radiografías de tórax suelen mostrar infiltrados pulmonares o consolidación, posiblemente con cavitación, afectando principalmente a los lóbulos superiores. También pueden observarse nódulos pulmonares y linfadenopatía hiliar o mediastínica. En personas inmunodeprimidas, los cambios pueden ocurrir en cualquier parte del pulmón. Es posible que una radiografía de tórax tenga una apariencia normal. Por último, la TB antigua puede causar cicatrices, fibrosis o bronquiectasias, predominantemente en el lóbulo superior (33).

Los diagnósticos moleculares han avanzado considerablemente en su capacidad para respaldar el diagnóstico temprano tanto de la TB pulmonar como de la extrapulmonar. Un ejemplo es la prueba Xpert MTB/RIF (Cepheid, Maurens-Scopont, Francia), una prueba rápida automatizada que detecta el ADN de *M. tuberculosis* y mutaciones en el gen *rpoB*, que sugieren resistencia a la rifampicina (34). La sensibilidad de la prueba Xpert MTB/RIF es mayor en muestras con baciloscopia positiva y cultivo positivo, en comparación con aquellas con baciloscopia negativa y cultivo positivo. Para muestras de TB extrapulmonar, Xpert MTB/RIF tiene una alta especificidad, pero una sensibilidad limitada en comparación con el cultivo estándar. Se debe considerar el diagnóstico de TB extrapulmonar incluso si las pruebas moleculares o las muestras de tejido adecuadas resultan negativas (35). En algunas situaciones, puede no ser posible obtener una muestra para cultivo. Además, la identificación de contactos es una medida de salud pública crucial. En estos casos, el diagnóstico puede apoyarse utilizando la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o el ensayo de liberación de interferón- γ (IGRA). IGRA se basa en la producción de interferón- γ por las células T al ser expuestas a un antígeno sintético de TB (36).

Los regímenes de tratamiento estándar para la TB incluyen cuatro medicamentos: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Durante la fase intensiva de 2 meses, se administra HRZE, y luego la mayoría de los pacientes pasan a

una fase de continuación con HR durante los 4 meses restantes. La decisión de finalizar el tratamiento depende de varios factores, incluyendo las sensibilidades bacterianas y, en el caso de TB pulmonar, la evidencia de resultados negativos en frotis y cultivos. La mejoría radiológica y clínica también puede influir en esta decisión (37). El tratamiento de la TB latente, cuando es necesario, sigue un ciclo más corto de 3 meses (HR) o 6 meses (H). Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar pruebas de detección de VIH en adultos y de hepatitis B y C tanto en adultos como en niños (38).

La cantidad de medicamentos es considerable y es común que ocurran efectos adversos. Es esencial que los pacientes reciban asesoramiento sobre sus regímenes antituberculosos antes de comenzar el tratamiento; esto debe incluir tanto los efectos adversos graves y comunes como la importancia de seguir el tratamiento rigurosamente para reducir las posibilidades de desarrollar TB resistente a los medicamentos. La terapia observada directamente o mediante video se utiliza comúnmente para mejorar el cumplimiento del tratamiento. La isoniazida, en particular, está asociada con neuropatías periféricas, por lo que todos los pacientes deben recibir piridoxina durante el tratamiento (39). La única vacuna aprobada para la prevención de la TB es el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Esta vacuna proporciona un grado de protección contra formas graves de TB, como la TB miliar, en niños y está ampliamente incluida en los programas de inmunización infantil. Sin embargo, no es efectiva para prevenir la TB pulmonar (40).

2.2.2. Alteraciones hematológicas

El *Mycobacterium tuberculosis* puede infectar varios tipos de células en el ser humano, utilizando algunas como nichos protectores para sobrevivir y propagarse a otros órganos. Esta capacidad dificulta las terapias, haciéndolas prolongadas y a veces ineficaces. La micobacteria puede infectar células madre hematopoyéticas (CMH), células madre mesenquimales y progenitores leucocitarios en la médula ósea; y no solo coloniza CMH y sus progenitores, sino que también altera la homeostasis de las vías hematopoyéticas maduras, favoreciendo la progresión de la infección latente a la enfermedad activa (41).

Los neutrófilos son los primeros en responder en la inmunidad innata contra bacterias y hongos, actuando antes de que se desarrolle la respuesta inmunitaria adaptativa. Además, en ausencia de infecciones, ayudan a eliminar desechos celulares en tejidos dañados. En personas con TB pulmonar, los neutrófilos son los fagocitos más infectados,

interactuando con las micobacterias y varias citoquinas proinflamatorias a través de receptores TLR y CLR (42). Por ello, son el principal tipo de célula en el esputo y el lavado broncoalveolar de pacientes con TB pulmonar activa. Los contactos domésticos de pacientes con TB pulmonar tienen menos probabilidad de desarrollar la enfermedad si tienen un mayor recuento de neutrófilos en sangre periférica, lo que ayuda a resistir la infección temprana. Además, los neutrófilos pueden suprimir las respuestas de las células T junto con las células supresoras derivadas de mieloides, contribuyendo al daño del tejido pulmonar. Así, la destrucción del parénquima pulmonar en la TB pulmonar se correlaciona positivamente con el número de neutrófilos circulantes, especialmente los neutrófilos abastados (43). La relación neutrófilo/linfocito (N/L) es útil para diferenciar entre TB y neumonía por otras bacterias, especialmente en países sin infraestructura avanzada de laboratorio (44).

Los monocitos muestran una notable plasticidad fenotípica y funcional tanto en condiciones normales como patológicas, como inflamaciones locales o sistémicas causadas por neoplasias o infecciones patógenas. Mediante citometría de flujo, se dividen en tres subconjuntos basados en los marcadores de superficie CD14 y CD16. La mayoría de los monocitos humanos (90%) son monocitos clásicos, con alta expresión de CD14 y baja de CD16. Los otros subconjuntos son los intermedios (CD14, CD16) y los no clásicos (CD14, CD16) (45). En la TB, se observa un cambio en los porcentajes de monocitos en sangre periférica, disminuyendo los clásicos y aumentando los otros subconjuntos, sugiriendo el reclutamiento de estas células a los órganos afectados. La relación entre monocitos y linfocitos (M/L) es importante para evaluar la eficiencia inmunitaria durante infecciones como la TB. Así, los monocitos son fundamentales en la respuesta contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y se ven alterados en número y fenotipo por esta infección, siendo estudiados como posibles biomarcadores de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas como la TB (46).

En los seres humanos, la respuesta inmune adaptativa contra la infección por MTB es principalmente mediada por linfocitos T, cruciales para controlar la infección. Los linfocitos T CD4 son centrales, ya que interactúan con macrófagos que actúan como células presentadoras de antígenos. La depleción de linfocitos T CD4, como en el caso del SIDA, aumenta significativamente la incidencia de TB, lo que muestra la importancia de estos linfocitos en la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (47). Los distintos

subconjuntos de linfocitos CD4 tienen funciones variadas durante la infección, a veces protectoras y otras patológicas. Los linfocitos T CD4 Th1 producen IFN- γ , jugando un papel protector, mientras que los linfocitos T CD4 Th2 facilitan la respuesta humoral mediante la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Los linfocitos T Th17 también contribuyen, produciendo citoquinas como IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, que median respuestas proinflamatorias y de inmunidad antimicrobiana, siendo IL-17A crucial para la formación del granuloma. Además de la inmunidad mediada por células CD4, los linfocitos T CD8 también son importantes en la respuesta inmune contra *Mycobacterium tuberculosis* (48). Estos linfocitos están presentes en el granuloma y ayudan a prevenir la diseminación bacteriana. Desempeñan varios roles, como la producción de citoquinas (TNF- α e IFN- γ), la eliminación directa del patógeno mediante moléculas como la granulicina, y la inducción de apoptosis en células infectadas, lo que previene la diseminación bacteriana. La activación de los linfocitos T CD8 se puede estudiar mediante el marcador de superficie CD38. Su expresión es mayor en pacientes con TB activa y vuelve a niveles normales tras la terapia. Este marcador también se encuentra elevado en otras enfermedades infecciosas como el VIH-1 (49).

Los eosinófilos desempeñan un papel importante en los tejidos, contribuyendo a la homeostasis inmunitaria de varios órganos como la médula ósea, las glándulas mamarias y el tracto gastrointestinal. Estos granulocitos contienen proteínas y enzimas con fuertes propiedades antibacterianas, como la peroxidasa eosinofílica y las proteínas catiónicas eosinofílicas. Además, los eosinófilos humanos tienen cuerpos lipídicos, que son sitios específicos e inducibles para la formación de mediadores eicosanoides que controlan el resultado de las infecciones bacterianas (50). En pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis*, se observan niveles significativamente más altos de eosinófilos en la circulación en comparación con sujetos sanos. La eosinofilia también se ha relacionado con la prevalencia de TB activa en pacientes VIH-1 positivos, lo que sugiere un posible papel en la patogénesis y la susceptibilidad a la enfermedad. El papel protector de los eosinófilos se confirma por su potencial bactericida, mediado por la fagocitosis, el estallido respiratorio y la liberación de proteínas citotóxicas en presencia de infecciones bacterianas (51).

Las plaquetas tienen múltiples funciones, desempeñando un papel crucial en la hemostasia, la inflamación, la cicatrización de heridas y la defensa del huésped, lo que las convierte en componentes importantes de la inmunidad innata. Su activación involucra una amplia interacción de moléculas de adhesión y señalización, influyendo en otras células sanguíneas (52). En pacientes con TB pulmonar, se observan niveles elevados de factores asociados a plaquetas en el plasma, junto con un aumento de pentraxina (PTX3), recuentos de plaquetas y volumen plaquetario medio (VPM). En particular, el VPM de los pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* también aumenta con la edad, en contraste con el grupo control. Este aumento relacionado con la edad se asocia con niveles más altos de marcadores proinflamatorios y citoquinas, lo que podría indicar una respuesta temprana de las plaquetas a condiciones inflamatorias o infecciosas en pacientes mayores (53). La inflamación es clave en la respuesta inmune a la infección por TB, y varios estudios han destacado a las plaquetas como un vínculo entre las respuestas inflamatorias e inmunitarias (54).

2.3. Formulación de hipótesis

Hipótesis Alternativa o de Investigación (H_a)

Los estadios de severidad se asocian con las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023

Hipótesis Nula (H₀)

Los estadios de severidad no se asocian con las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

Hipotético

3.2. Enfoque de la investigación

Cuantitativo.

3.3. Tipo de investigación

De acuerdo con la OECD (55), se clasifica como investigación básica

3.4. Diseño de la investigación

Transversal analítico retrospectivo, dado que se obtendrá información en un solo corte de tiempo a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con TB durante los años 2022 y 2023.

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

Estará conformada por historias clínicas procedentes de pacientes con diagnóstico confirmatorio de Tuberculosis de acuerdo con los criterios establecidos en la NTS N° 200-MINSA/DGIESP-2023 que define acciones para el cuidado integral de la persona afectada por Tuberculosis, familia y comunidad. Consideraremos como caso de TB pulmonar a la persona con diagnóstico de TB con compromiso de parénquima pulmonar sin o con confirmación bacteriológica (resultado positivo en muestra biológica mediante baciloscopia, cultivo o prueba molecular rápida). Los casos de TB latente y extrapulmonar serán definidos como un estadio diferente al de TB activa. Como estrategia para controlar el sesgo de confusión por el periodo acumulado de enfermedad, se considerará únicamente los casos nuevos de TB, los cuales son definidos como aquellos pacientes que nunca recibieron tratamiento contra la TB o que haya recibido tratamiento en menos de 30 días consecutivos. Las historias clínicas proceden de pacientes con TB pulmonar atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac durante el periodo 2022-2023. Este Centro pertenece al primer nivel de atención y se encuentra bajo la Jurisdicción de la Dirección de Redes Integradas de Salud Lima Norte. Cabe precisar que el distrito de

Rímac tiene la tasa de incidencia más alta (82.46) de Lima Metropolitana, desplazando a distritos como El Agustino y Santa Anita durante el año 2021 y 2022.

Criterios de Inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Historia clínica de pacientes mayores de edad, de ambos sexos, y con diagnóstico confirmatorio de TB
- Disponibilidad de datos epidemiológicas y clínicos del paciente
- Disponibilidad de resultados de hemograma automatizado del paciente

Criterio de Exclusión

- Registros e historias clínicas incompletas, y sin resultados de hemograma.
- Registro de paciente con TB reincidente.
- Historias clínicas de pacientes con infección por VIH, HTLV, patología oncohematológica, tratamiento con citostáticos o inmunosupresores.
- Registros de pacientes gestantes.

3.5.2. Muestra

De acuerdo con la información provista por el área de Epidemiología del Centro Materno Infantil Rímac, se ha reportado 168 casos nuevos de TB entre los años 2022 y 2023. En ese sentido, estimaremos el poder alcanzado por dicha cantidad de registros. Para ello, se empleará el programa Epidat versión 4.2 y el módulo de cálculo de poder por comparación de promedios en dos grupos independientes (promedio de parámetro hematológico alterado en personas con TB latente y activa). De acuerdo con los resultados publicados por Gebreweld A. (22), el recuento de leucocitos en con TB latente fue 7.49 ± 3.71 wbc/ μ L y TB activa con TB de 9.21 ± 4.11 wbc/ μ L. Así mismo, se consideró un nivel de confianza de 95% y una razón de tamaños muestrales de 1.0. Estos valores fueron ingresados al programa Epidat, como se muestra en el cuadro 1.

Comparación de medias independientes

Datos

Varianzas: **Distintas**

Diferencia de medias a detectar: **1,720**

Desviación estándar esperada en la población 1: **3,710**

Desviación estándar esperada en la población 2: **4,110**

Razón entre tamaños muestrales: **1,00**

Nivel de confianza: **95,0** %

Calcular

Tamaño de la muestra

Potencia

Tamaño total de la muestra

Mínimo: **168**

Máximo: **168**

Incremento: **0**

Ocultar Calcular Limpiar Cerrar

Cuadro 1. Parámetros ingresados al Programa Epidat para el cálculo de potencia.

De acuerdo con lo ingresado, la evaluación de 168 registros permite obtener una potencia de 80.8% con capacidad suficiente para detectar una diferencia de 1.72 wbc/ μ L a un nivel de confianza del 95%.

Resultados:

Tamaño de la muestra	Potencia (%)
168	80,8

3.5.3. Muestreo

No probabilístico de tipo por conveniencia.

3.6. Variables y operacionalización

3.6.1. Variables

Variable dependiente

- Severidad por TB

Variables independientes:

- Alteración hematológica

Covariables:

- Resistencia antimicrobiana
- Coinfección
- Comorbilidad
- Inflamación
- Edad
- Sexo

3.6.2. Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Tipo de variable y escala de medición
Dependiente: Severidad por TB	Es la magnitud y extensión del daño causado por la infección activa de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , y a cómo este afecta la capacidad funcional del paciente, su sistema inmunológico y su calidad de vida (8).	Manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos e indicadores de laboratorio alterados.	No aplica	TB latente (0) TB pulmonar activa (1) TB extrapulmonar (2)	Politémica nominal
Independiente: Alteración hematológica	Es cualquier cambio o anomalía en los componentes de la sangre, incluidos los hematíes, leucocitos, plaquetas y los componentes plasmáticos. Estas alteraciones pueden reflejarse en la cantidad, forma, tamaño, función o composición de estos elementos sanguíneos y pueden ser indicativas de una variedad de condiciones médicas (56).	Presencia de alteración de cualquier parámetro del hemograma automatizado.	No aplica	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal
Covariable 1: Resistencia antimicrobiana	Es una forma de resistencia de la TB al tratamiento farmacológico. La TB-MDR no responde a los dos medicamentos antituberculosos más potentes, la isoniazida y la rifampicina. La TB-XDR es resistente no solo a	Presencia de multidroresistencia (MDR) o extrema resistencia (XDR) mediante prueba Xpert TB.	No aplica	No resistente (0) MDR (1) XDR (2)	Politémica nominal

	la isoniazida y la rifampicina, sino también a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina o kanamicina) (56).				
Covariable 2: Coinfección	es la situación en la que un individuo está infectado simultáneamente por dos o más agentes patógenos diferentes, que incluso pueden ser de la misma clase (56).	Presencia de infección bacteriana (diferente de la TB), viral o fúngica registrada en HC.	No aplica	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal
Covariable 3: Comorbilidad	está referida a la presencia de una o más enfermedades o trastornos adicionales que ocurren junto con una enfermedad o trastorno primario en un mismo individuo. Estas condiciones adicionales pueden interactuar con la enfermedad primaria, afectando su curso, tratamiento y pronóstico (56).	Presencia de una enfermedad o trastorno concomitante a la TB, y registrada en la historia clínica.	No aplica	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal
Covariable 4: Inflamación	es una respuesta biológica del sistema inmunológico a estímulos nocivos, como patógenos, células dañadas o irritantes, y su objetivo principal es eliminar la causa del daño celular, iniciar la reparación del tejido y restaurar la homeostasis (56).	Definido de acuerdo con los niveles de PCR en suero.	No aplica	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal

Covariable 5: Edad	es el tiempo que una persona ha vivido expresada regularmente en años (56).	Diferencia entre la fecha de evaluación en HC y nacimiento.	No aplica	Número de años	Numérica discreta
Covariable 6: Sexo	es la característica biológica que diferencia varones de mujeres (56).	Característica biológica registrada en la HC del paciente.	No aplica	Varón (0) Mujer (1)	Dicotómica nominal

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnicas

Se empleará la técnica del fichaje, ya que usaremos una ficha para obtener información a partir de una revisión sistemática de historias clínicas, a fin de recopilar, organizar y gestionar información relevante durante el proceso del estudio. Consiste en registrar datos coherentes con las variables de estudio en fichas impresas y digitales. Estas fichas permiten al investigador tener acceso rápido y ordenado a la información, facilitando el análisis y la redacción del trabajo final.

3.7.2. Descripción de instrumentos

Ficha de recolección de datos. Se elaborará una ficha para el registro de información procedente de la revisión de historias clínicas (ver anexo 2). Esta ficha contendrá ítems para el registro de características demográficas como la edad y el sexo, también permitirá el registro de la resistencia antimicrobiana, la cual fue evaluada con la prueba molecular rápida en GeneXpert (Cepheid, United States) que permite identificar la resistencia a rifampicina, además de contribuir con el diagnóstico molecular de la infección por TB. Por otro lado, se registrará información de la coinfección, que será evaluada como la presencia de infección bacteriana, viral o fúngica registrada en HC. Se excluirá los casos de reinfección por TB, y la presencia de infección por VIH y HTLV. En relación con la comorbilidad, esta será evaluada como la presencia de enfermedad concomitante a la TB, y se priorizará aquellas condiciones no transmisibles que pueden influir sobre la presencia de alteraciones hematológicas o agravar el estado de salud del paciente con TB. Entre las enfermedades a evaluar, se registrará la anemia, desnutrición, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, y alcoholismo. Finalmente, el estado inflamatorio del paciente fue evaluado de acuerdo con los niveles de proteína C reactiva medido con una metodología de reacción rápida en látex.

Parámetros hematológicos. Se empleó un analizador de hematología de 5-diff (Zibio, 5Z, China) que emplea el principio de medición por citometría de flujo y dispersión de láser triangular. El equipo permite el reporte de 25 parámetros hematológicos (Leucocitos, Linf%, Mono%, Neu%, Bas%, Eos%, Linf#, Mono#, Neu#, Bas#, Eos#, Hematíes, HGB, HCT, VCM, CHM, CHMC, ADE-CV, ADE-SD, PLT, VPM, PCT, PDW, P-LCR, P-

LCC). Cada uno de estos parámetros serán evaluados de acuerdo con los valores de referencia normal que se define en el laboratorio del Centro de Salud Materno Infantil, y de ese modo se identificará la alteración hematológica.

3.7.3. Validación

La validez de la ficha de recolección de datos será evaluada por tres Tecnólogos Médicos con Segunda Especialidad en Hematología. Se les facilitará una hoja de evaluación para que registren sus respuestas al instrumento: aceptable o no aceptable, y por cada uno de los nueve ítems considerados en la ficha (ver anexo 1). En relación con la medición de los parámetros hematológicos, la validez de los resultados se desprende del sistema de auto calibración que tiene el analizador hematológico y es realizado por la empresa que brinda el servicio de mantenimiento y calibración.

3.7.4. Confiabilidad

La confiabilidad de las mediciones para cada parámetro hematológico será evaluada a través de dos indicadores de control de calidad interno: la precisión y la repetibilidad. La primera será evaluada mediante ensayos de verificación en 20 réplicas y valorando el coeficiente de variación que no debe ser mayor al 10% para cada parámetro hematológico. La segunda, es mediante el análisis de gráficas de Sheewart y la identificación de desviaciones analizadas bajo los criterios de Westgard durante cada mes en el periodo del estudio. Verificaremos que el estudio de los controles hematológicos en tres niveles no tenga desviaciones o errores sistemáticos durante el periodo de estudio.

3.8. Plan de análisis de datos

El análisis de datos se realizará en el programa Stata versión 18 (StataCorp LCC, Colleague Station, TX, USA). Los datos se presentarán en tablas descriptivas y con medidas de tendencia central y frecuencias, de acuerdo con la escala de medición de cada variable de estudio. Se empleará la prueba Chi cuadrado para comparar la frecuencia de alteración hematológica por cada variable independiente, y se considerará como valor significativo una probabilidad menor a 0.05. La relación entre la severidad por TB y la alteración hematológica se evaluará mediante la regresión logística con el cálculo del Odds Ratio, intervalo de confianza al 95% y el valor de probabilidad, estimados en un modelo crudo y ajustado por variables confusoras.

3.9. Aspectos éticos

El proyecto es de naturaleza retrospectiva por lo que la data ya se encuentra generada, y no se empleará consentimiento informado del paciente. Sin embargo, el proyecto será presentado al Comité de Ética de la Universidad Wiener para su revisión y aprobación. También se obtendrá el permiso de la Jefatura del Centro de Salud Materno Infantil Rímac para acceder a la información de las historias clínicas. La información obtenida de la revisión de reportes de laboratorio, fichas epidemiológicas e historias clínicas será manipulada con extrema cautela y confidencialidad, y para ello, se registrará información estrictamente codificada, y las fichas de recolección de datos no contendrán información de apellidos, nombres, DNI, número de historia clínica o cualquier otra información que identifique el paciente. En cuanto con la seguridad de los datos, estos serán almacenados en una laptop de propiedad del investigador, cuyo acceso es solo con contraseña y usuario. Además, los archivos como la base de datos y demás registros serán configurados para acceder solo con contraseña de conocimiento del investigador.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Diagrama de Gantt

FASE	AÑO 2024																			
	AGOSTO				SETIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del plan de trabajo académico.																				
Presentación del plan al Comité de ética de la Universidad Wiener.																				
Corrección de observaciones formuladas por el Comité de Ética.																				
Gestión administrativa en la Escuela de Tecnología Médica																				
Presentación del informe																				
Sustentación																				

4.2. Presupuesto

El estudio será financiado por la investigadora principal, quien garantizará los siguientes requerimientos:

Clasificador	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total
Viáticos y Asignaciones			S/. 1100.00
Alimentación por 60 días	1 persona	S/. 600	S/. 600.00
Movilidad local por 60 días	1 persona	S/. 500.00	S/. 500.00
Bienes			S/. 300.00
Renovación de licencia Office 2015	Unidad	S/. 200.00	S/. 200.00
Renovación de licencia antivirus AVAST	Unidad	S/. 100.00	S/. 100.00
Servicios			S/. 2100.00
Electricidad	05 meses	S/. 100.00	S/. 500.00
Internet fibra óptica	05 meses	S/. 120.00	S/. 600.00
Celular	05 meses	S/. 100.00	S/. 500.00

Apoyo estadístico	01 mes	S/. 500.00	S/. 500.00
Otros servicios			
Empastada tesis	04 unidades	S/. 40.00	S/. 160.00
Anillado	04 unidades	S/. 10.00	S/. 40.00
TOTAL			S/. 3,700.00

REFERENCIAS

1. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. Major Infectious Diseases. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development; 2017.
2. Tobin EH, Tristram D. Tuberculosis. StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Harries AD, Dye C. Tuberculosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100(5-6):415-31.
4. OMS. Tuberculosis Geneva, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
5. OPS. Tuberculosis: Organización Panamericana de la Salud; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>.
6. MINSA. Situación Epidemiológica de la TBC en el Perú Lima, Perú: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2023. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2022/SE272022/03.pdf>.
7. Accinelli RA, Choi S. Current challenges with control of multi-drug resistant TB in Peru: Lessons from the past and goals for the future. *Respirology*. 2024.
8. Sigal GB, Segal MR, Mathew A, Jarlsberg L, Wang M, Barbero S, et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2017;25:112-21.
9. Nissapatorn V, Kuppusamy I, Anuar AK, Quek KF, Latt HM. Tuberculosis: clinical manifestations and outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 2:147-52.
10. Lalla U, Irusen EM, Allwood BW, Taljaard JJ, Koegelenberg CFN. A severity-of-illness score in patients with tuberculosis requiring intensive care. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2021;111(3):245-9.
11. Tamburini B, Badami GD, Azgomi MS, Dieli F, La Manna MP, Caccamo N. Role of hematopoietic cells in Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021;130:102109.
12. Oyer RA, Schlossberg D. Hematologic Changes in Tuberculosis. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis*. New York, NY: Springer New York; 1994. p. 257-63.
13. Balepur SS, Schlossberg D. Hematologic Complications of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6).
14. Abay F, Yalew A, Shibabaw A, Enawgaw B. Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Tuberc Res Treat*. 2018;2018:5740951.

15. Shyama S, Ojha VS, Biswas R, Luv L, Kaur G, Jaiswal Y, et al. Comparison of Biochemical and Hematological Profiles in Patients of Extrapulmonary and Pulmonary Tuberculosis at a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2023;15(3):e35778.
16. Ufoaroh CU, Onwurah CA, Mbanuzuru VA, Mmaju CI, Chukwurah SN, Umenzekwe CC, et al. Biochemical changes in tuberculosis. *Pan Afr Med J*. 2021;38:66.
17. Minardi ML, Fato I, Di Gennaro F, Mosti S, Mastrobattista A, Cerva C, et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. *Microorganisms*. 2021;9(7).
18. Shah AR, Desai KN, Maru AM. Evaluation of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4424-8.
19. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527.
20. Toossi Z. The inflammatory response in Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2000;48(6):513-9.
21. Rodel HE, Ferreira I, Ziegler CGK, Ganga Y, Bernstein M, Hwa SH, et al. Aggregated Mycobacterium tuberculosis Enhances the Inflammatory Response. *Front Microbiol*. 2021;12:757134.
22. Gebreweld A, Fiseha T, Kebede E, Tamir Z, Gebremariam B, Miruts F, et al. Immuno-Hematological and Biochemical Changes in Patients with Tuberculosis in Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Dessie, Ethiopia. *Journal of Blood Medicine*. 2024;15:147-55.
23. Farhadian M, Veisi S, Farhadian N, Zamanian MH. Hematological parameters in newly diagnosed TB patients: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2024;144.
24. Sanogo F, Kodio O, Sarro YS, Diarra B, Coulibaly G, Tolofoudie M, et al. Hematological Profiles of Patients with Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria Infections in Bamako, Mali. *International Journal of Mycobacteriology*. 2023;12(3):235-40.
25. Sun T, Luo Z, Luo J, Deng S. Leukocyte Cell Population Data (CPD) as a Discriminating Tool between Active Tuberculosis and Lung Cancer. *Clinical Laboratory*. 2023;69(11):2299-304.
26. Batool Y, Pervaiz G, Arooj A, Fatima S. Hematological manifestations in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2022;38(7).
27. Sulochana S, Siddartha JR, Fathima J. Clinical Significance of Erythrocyte Sedimentation Rate in Tuberculosis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2022;15(1):245-9.
28. Wikanningtyas TA, Hatta M, Massi MN, Pratiwi I, Fachri M, Bahrn U, et al. Hematologic parameters in pulmonary tuberculosis patients based on the microscopic sputum examination. *Enfermeria Clinica*. 2020;30:243-6.

29. Al-Anbaki AAA. Evaluation of some biochemical and hematological parameters in pulmonary tuberculosis patient in al-qadisiyah province. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2019;10(4):3775-81.
30. Reátegui Sánchez A. Relación entre tipos de anemia y tuberculosis que presentan los pacientes tratados en el hospital nacional dos de mayo diciembre 2017. Lima, Perú: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
31. Borah P, Deb PK, Venugopala KN, Al-Shar'i NA, Singh V, Deka S, et al. Tuberculosis: An Update on Pathophysiology, Molecular Mechanisms of Drug Resistance, Newer Anti-TB Drugs, Treatment Regimens and Host- Directed Therapies. *Curr Top Med Chem*. 2021;21(6):547-70.
32. Kalscheuer R, Palacios A, Anso I, Cifuentes J, Anguita J, Jacobs WR, Jr., et al. The Mycobacterium tuberculosis capsule: a cell structure with key implications in pathogenesis. *Biochem J*. 2019;476(14):1995-2016.
33. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(43):729-35.
34. Nurwidya F, Handayani D, Burhan E, Yunus F. Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *Chonnam Med J*. 2018;54(1):1-9.
35. Procop GW. Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing for Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6).
36. Rodrigues C, Vadwai V. Tuberculosis: laboratory diagnosis. *Clin Lab Med*. 2012;32(2):111-27.
37. Peloquin CA, Davies GR. The Treatment of Tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(6):1455-66.
38. Bi K, Cao D, Ding C, Lu S, Lu H, Zhang G, et al. The past, present and future of tuberculosis treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;51(6):657-68.
39. Singh KP, Carvalho ACC, Centis R, L DA, Migliori GB, Mpagama SG, et al. Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(7):506-19.
40. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci*. 2020;252:117594.
41. Balepur SS, Schlossberg D. Hematologic complications of tuberculosis. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections* 2017. p. 529-39.
42. Akintunde EO, Shokunbi WA, Adekunle CO. Leucocyte count, platelet count and erythrocyte sedimentation rate in pulmonary tuberculosis. *African journal of medicine and medical sciences*. 1995;24(2):131-4.
43. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-7.

44. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann Lab Med.* 2013;33(2):105-10.
45. Castaño D, Barrera LF, Rojas M. Mycobacterium tuberculosis alters the differentiation of monocytes into macrophages in vitro. *Cell Immunol.* 2011;268(2):60-7.
46. Hong H, Dill-McFarland KA, Simmons JD, Peterson GJ, Benchek P, Mayanja-Kizza H, et al. Mycobacterium tuberculosis-dependent monocyte expression quantitative trait loci, cytokine production, and TB pathogenesis. *Front Immunol.* 2024;15:1359178.
47. Gambón-Deza F, Pacheco Carracedo M, Cerdá Mota T, Montes Santiago J. Lymphocyte populations during tuberculosis infection: V beta repertoires. *Infect Immun.* 1995;63(4):1235-40.
48. Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. *Immunol Rev.* 2015;264(1):74-87.
49. Wadee R, Wadee AA. The Pathology of Lymphocytes, Histiocytes, and Immune Mechanisms in Mycobacterium tuberculosis Granulomas. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(5):1796-802.
50. Prakash Babu S, Narasimhan PB, Babu S. Eosinophil Polymorphonuclear Leukocytes in TB: What We Know so Far. *Front Immunol.* 2019;10:2639.
51. Elliott AM, Kyosiimire J, Quigley MA, Nakiyingi J, Watera C, Brown M, et al. Eosinophilia and progression to active tuberculosis in HIV-1-infected Ugandans. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97(4):477-80.
52. Torres-Juarez F, Trejo-Martínez LA, Layseca-Espinosa E, Leon-Contreras JC, Enciso-Moreno JA, Hernandez-Pando R, et al. Platelets immune response against Mycobacterium tuberculosis infection. *Microb Pathog.* 2021;153:104768.
53. Siddiqi UR, Chagan-Yasutan H, Nakajima C, Saitoh H, Ashino Y, Usami O, et al. Distinct clinical features in nontuberculous mycobacterial disease with or without latent tuberculosis infection. *Tohoku J Exp Med.* 2012;226(4):313-9.
54. Kirwan DE, Chong DLW, Friedland JS. Platelet Activation and the Immune Response to Tuberculosis. *Front Immunol.* 2021;12:631696.
55. OECD. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. Manual de Frascati 2018.
56. DECS. Descriptores en Ciencias de la Salud Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS; 2023. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>.

ANEXOS

Anexo 1: Validación de instrumento por juicio de expertos

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, Yo _____
_____ identificado(a) con DNI _____ solicito su
opinión sobre el instrumento de la investigación titulada,
“ _____
_____ ”,
para lo cual se requiere que pueda calificar, marcando con un aspa (X) en la casilla
correspondiente a su opinión respecto a cada criterio formulado.

Ítem N°	Criterio	SI	NO	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema			
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio			
3	El instrumento contiene a las variables de estudio			
4	La estructura del instrumento es adecuada			
5	El instrumento responde a la operacionalización de la variable			
6	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento			
7	Los ítems son claros en lenguaje entendible			
8	El número de ítems es adecuado para su aplicación			

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad:

Aplicable [x] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador Dr./ Mg: _____

DNI:

Especialidad del validador:

Fecha:

firma del Juez experto

Anexo 2: Ficha para la recolección de información

Código:

Fecha de atención:

A. Características demográficas

1. Edad (años)

2. Sexo Varón Mujer

B. Características epidemiológicas

Resistencia antimicrobiana No Si
MDR-TB No Si Rifamp. / Isoniaz.
XDR-TB No SiCuál antibiótico: _____

Coinfección No Si
Bacteriana No SiCuál: _____
Viral No SiCuál: _____
Fúngica No SiCuál: _____

Inflamación

PCR <5 mg/mL ≥5 mg/mL

Comorbilidad No Si
Anemia No Si
Desnutrición No Si
Obesidad No Si
Diabetes Mellitus No Si
Enf. Pulm. crónica No Si
Enf. Renal crónica No Si
Alcoholismo No Si

Anexo 2: Matriz de consistencia

Título. Alteraciones hematológicas y estadios de severidad en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023




Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	variables	Diseño metodológico
<p>Problema general ¿Los estadios de severidad estarán asociados con las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023?</p> <p>Problemas específicos ¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis? ¿Cuáles son los tipos de alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis?</p>	<p>Objetivo general Evaluar la asociación entre los estadios de severidad con alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023</p> <p>Objetivos específicos Determinar la prevalencia de alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis Identificar los tipos de alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis</p>	<p>Hipótesis Alterna (Ha) Los estadios de severidad se asocian con las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023</p> <p>Hipótesis Nula (Ho) Los estadios de severidad no se asocian con las alteraciones hematológicas en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro Materno Infantil Rímac, 2022-2023</p>	<p>Variable dependiente: Severidad por TB</p> <p>Variable independiente: Alteración hematológica</p> <p>Variables independientes Tratamiento anti-TB Coinfección Comorbilidad Desnutrición Inflamación Edad Sexo</p>	<p>Método: Hipotético – deductivo.</p> <p>Enfoque: Cuantitativo.</p> <p>Tipo de investigación: Básica.</p> <p>Diseño de investigación: Transversal analítico</p> <p>Población: Pacientes con TB atendidos durante el periodo 2022-2023.</p> <p>Muestra: 168 historias clínicas de pacientes con TB pulmonar que genera una potencia de 80.8% a un nivel de confianza de 95% y considerando una</p>

				<p>diferencia de medias de WBC de 1.72.</p> <p>Muestreo: No probabilístico de tipo por conveniencia</p> <p>Técnica: fichaje.</p> <p>Instrumento: ficha de recolección de datos</p> <p>Plan de análisis: Uso de Stata v.17. Análisis descriptivo (frecuencia y tendencia central), bivariado (chi cuadrado) y multivariado (regresión logística) con cálculo de OR ajustados por confusores.</p>
--	--	--	--	---

20% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

- 17%  Internet sources
- 6%  Publications
- 15%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

Top Sources

- 17% Internet sources
- 6% Publications
- 15% Submitted works (Student Papers)

Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	3%
2	Submitted works	Universidad Wiener on 2024-06-12	2%
3	Internet	hdl.handle.net	1%
4	Publication	Carlos Ccencho, Norma Ramos. "Problemas relacionados con los medicamentos y...	<1%
5	Internet	repositorio.upsjb.edu.pe	<1%
6	Submitted works	Universidad Privada San Juan Bautista on 2025-04-18	<1%
7	Submitted works	Universidad de San Martín de Porres on 2020-06-30	<1%
8	Internet	dspace.ueb.edu.ec	<1%
9	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
10	Submitted works	Universidad Privada San Juan Bautista on 2025-02-10	<1%
11	Submitted works	Universidad Privada San Juan Bautista on 2025-02-18	<1%